

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 11 月 22 日 (22.11.2001)

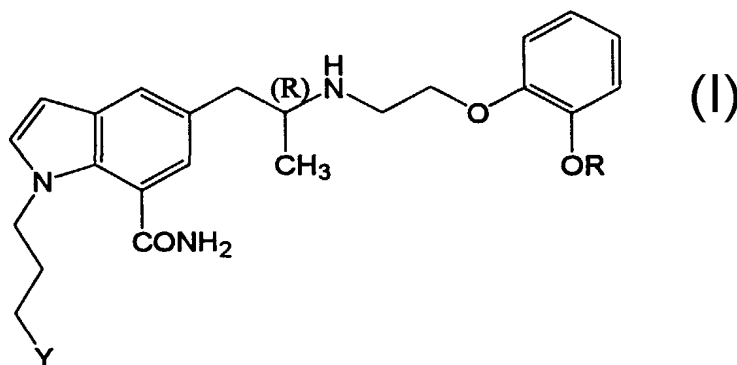
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/87298 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 31/404**, 9/08, 47/02, 47/04 // C07D 209/08, A61P 27/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03976
- (22) 国際出願日: 2001 年 5 月 14 日 (14.05.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-141622 2000 年 5 月 15 日 (15.05.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ロート製薬株式会社 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒544-8666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 Osaka (JP). キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 新田博夫 (NITTA, Hiroo) [JP/JP]. 長尾隆行 (NAGAO, Takayuki) [JP/JP]; 〒544-8666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: WATER-BASED LIQUID PREPARATION

(54) 発明の名称: 水性液剤



(57) **Abstract:** A water-based liquid preparation which contains as the active ingredient a compound represented by the formula (I)(wherein Y represents hydroxy, carboxyl, acyloxy, or alkoxy carbonyl; and R represents lower alkyl optionally having one or more halogen atoms), a pharmacologically acceptable salt of the compound, or a pharmacologically acceptable solvate of either and which further contains one or more substances selected from the group consisting of boric acid, borax, a phosphoric acid salt, and a carbonic acid salt.

[続葉有]

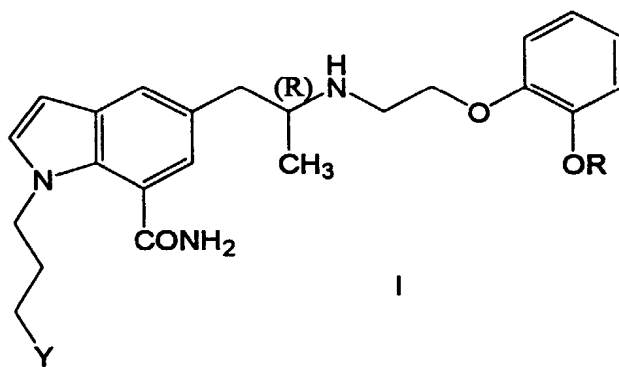


WO 01/87298 A1



(57) 要約:

式 I :



(式中、Yは水酸基、カルボキシ基、アシルオキシ基又はアルコキシカルボニル基、Rは低級アルキル基又は1以上のハロゲン原子を有する低級アルキル基を表す)

で示される化合物又はその製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分とし、ホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から選択される1又はそれ以上の物質を共に含有する水性液剤。

明 細 書

水 性 液 剤

技術分野

5 本発明は、有効成分としてインドール誘導体を含む水性液剤に関し、さらに詳しくは、光に対する安定性が増強されたインドール誘導体含有水性液剤に関するものである。

背景技術

10 医薬品が所期の効果を発揮するためには、原薬の取り扱いから調合、充填、包装の工程、さらには流通を経て患者による使用が終了するまで、十分な活性が維持される必要がある。有効成分である化合物の中には光や熱に対して不安定なものが少なくないが、通常、その分解機構は原因及び化合物によって異なっており、複雑な機構を完全に把握して化合物自体を安定化することは困難である。特に光
15 による分解は、化合物が特有の光を吸収する性質と関係するので、活性を維持しながらそのような化合物の特有の性質を変化させることは極めて困難である。従って、光に対して不安定な成分を用いる場合には、基本的に、製剤上の安定化を図る必要がある。

光の影響は溶液中で顕著であるために、点眼液や注射液のような液剤ではその影響を無視することはできない。特に、点眼剤は粘膜に直接適用して吸収される
20 ものであり、有効成分の分解は、含量の低下に伴う薬効の低下又は喪失のみならず、生成した分解産物の生体への安全性も大きい問題である。

製剤上、光に不安定な成分の分解を阻止するには、着色した容器若しくはラベル又は遮光袋を使用する方法、又は製剤に適当な安定剤を添加する方法がとられる。しかし、前者の方法では、必ずしも完全に遮光することができないばかりで
25 なく、充填前の各工程や患者による使用期間中の光暴露からの防御には対応できない。しかも点眼剤の場合には、肉眼で観察したとき、たやすく検出される不溶性異物が存在してはならないとされており、注射剤でも同様の規定がある（日本薬局方の製剤総則の規定）。点眼剤や注射剤の製剤としての適否は、通常、目視による全数検査で試験されるので、不溶性異物試験に影響を及ぼすような遮光性

の着色容器の使用には制限がある。

一方、安定剤を使用する場合、光による分解機構が複雑であり、個々の化合物ごとに異なる上、組織への影響も考慮しなければならないことから、最適な条件を決定することは容易でない。例えば、特公平07-23302号公報には、光に不安定な薬物を含む点眼液を安定化させる方法として、ホウ酸および／またはホウ砂と多価アルコールを配合する方法が記載されているが、多価アルコールは点眼液の粘性を高めて眼粘膜への薬物の滞留性を増大させるために、用いる薬物に、たとえ僅かでも眼刺激性があると、その刺激が増強されるといった問題がある。眼刺激の存在はまた、涙液の増加により有効成分が希釈されて所期の効果が達成されない恐れがあるという問題を起こしうる。

また、特開昭64-16724号公報には、2量体インドールジヒドロインドール化合物であるビンカアルカロイドの注射剤が開示されている。ここでは、ビンカ2量体をEDTA、保存剤及び酢酸緩衝剤に溶解して調製することにより得られる注射剤は、暗所において、室温で9ヶ月間安定であると記載されている。

発明の開示

これらの例に見られるように、インドール誘導体は一般的に光に対して不安定で、暗所保存が必要とされることが多い。しかしながら、点眼剤等のマルチドーズタイプの水性液剤においては、暗所保存を持続することは事実上不可能であり、光に対する暴露の回数が多い。また、患者が長期にわたって少量づつ使用するものであり、保管及び使用条件が一定でないことから、光に対して安定な製剤の開発が望まれる。

さらに、点眼剤の場合は有効成分の安定性及び製剤の安定性に加えて、眼刺激性がないことが求められる。したがって、酢酸バッファーは局所刺激性があるために、使用が制限される。これらの問題は緑内障の治療剤のように、長期にわたって連続投与しなければならない点眼剤では特に深刻な問題であり、製剤設計を困難にしている。

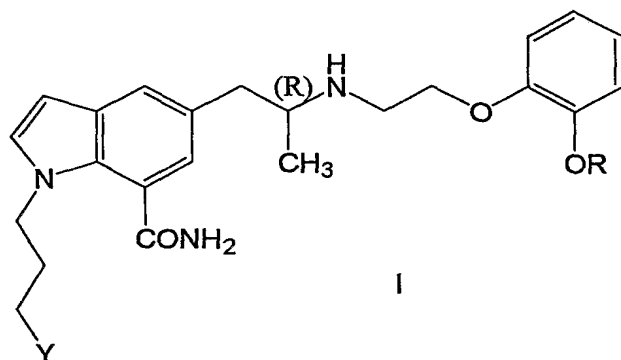
また、医薬品全般に共通して、製剤に含有させる有効成分以外の成分は必要最小限度にとどめる必要があり、成分の数及び量を最小限にとどめて最大の光安定

性を得る方法の開発が望まれる。

2級アミンを介してカテコール誘導体で置換されているインドール誘導体には眼圧低下作用を有し、緑内障又は高眼圧症の予防又は治療剤として有用な化合物が含まれることが知られている (WO 99/43652)。そのようなインドール誘導体の安定性に関して、該公報には酢酸緩衝液 (pH5.0) 中、暗所で保存安定性を示すことは記載されているが、光に対する安定性に関してはなんら記載されていない。

本発明者らは、これらインドール誘導体について研究し、水溶液中で光に対して不安定であり、眼刺激性を有しうるので臨床適用のためには予めそれらの問題を解決する必要があるという知見を得た。

本発明は、式 I :



(式中、Yは水酸基、カルボキシ基、アシルオキシ基又はアルコキシカルボニル基、Rは低級アルキル基又は1以上のハロゲン原子を有する低級アルキル基を表す)

で示される化合物又はその製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分とし、ホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から選択される1又はそれ以上の物質を共に含有する水性液剤を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本明細書中では、本発明の水性液剤の有効成分である「式 I で示される化合物又はその製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物」を単

に「インドール誘導体 I」と称することもある。

後述の試験例に示すように、本発明の水性液剤は有効成分であるインドール誘導体 I の光による分解が抑制されるので、本発明の製剤は、安全で長期的に優れた治療効果を発揮する、臨床上有用な製剤である。

5 また、本発明の水性液剤中では、局所刺激性のある有効成分が眼粘膜上に滞留する恐れがないので注射剤や点眼剤として有用である。特に、眼刺激性に関する問題がないことは、患者のコンプライアンスを得るのに好都合であるうえ、刺激による涙液増加によって有効成分が希釈されることも防止できるので、点眼剤として極めて有用である。本発明の水性液剤中では、活性成分の品質が長期間安定
10 に維持されるので、長期的な治療が必要な眼疾患の治療又は予防用点眼剤として極めて有用である。

本発明の水性液剤は、インドール誘導体 I と、ホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から選択される 1 又はそれ以上の物質を含有することが好ましい。

15 本発明はまた、インドール誘導体 I に、該インドール誘導体 I の光安定化に有効な濃度のホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から選択される 1 又はそれ以上の物質を配合することからなる水性液剤の製造法を提供するものである。

さらに、本発明は式 I で示される化合物、その製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分とする水性液剤に、該有効成分の光安定化に有効な濃度のホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から選択
20 される 1 又はそれ以上の物質を配合することからなる、該有効成分の光安定化法を提供するものである。

本発明の水性液剤の有効成分としては上で定義したインドール誘導体 I から適
25 宜選択して用いることができる。しかし、本願発明の目的から、式 I において、Y は水酸基又はアシルオキシ基であることが好ましく、水酸基又はピバロイルオキシ基であることが特に好ましい。また、R はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、トリフルオロエチル基であることが好ましく、エチル基又はトリフルオロエチル基であることが特に好ましい。具体的に好ましい化合物として、

以下の4種類の化合物、その製薬的に許容される塩又はそれらの製薬的に許容される溶媒和物を挙げる事ができる。

表 1

式 I	R	Y
化合物 1	エチル基	ピバロイルオキシ基
化合物 2	2、2、2-トリフルオロエチル基	ピバロイルオキシ基
化合物 3	エチル基	水酸基
化合物 4	2、2、2-トリフルオロエチル基	水酸基

5

これらの化合物が優れた α 1アドレナリン受容体遮断作用を有し、特に化合物1及び2は角膜透過性に優れており、緑内障又は高眼圧症の治療剤として有用であることは既知である(WO 99/43652)。上記の各化合物の製造方法も該文献に記載されている。

10 上記の化合物はすべて本願発明製剤の有効成分として適するが、特に好ましいのは化合物1及び2である。

本発明の目的から、式Iにおいて*を付した不斉炭素原子は、(R)配置又は(S)配置の混合物であっても、光学分割されたものであっても良いが、本発明の組成物が眼科用医薬組成物である場合には光学分割したR体の方が好ましい。

15 式Iで示される化合物の塩としては、製薬的に許容される無機又は有機の酸の塩であれば、特に限定されない。例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸；炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、蔞酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、リンゴ酸、乳酸、アジピン酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、
20 p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸の、酸付加塩を挙げる事ができる。

また、製薬的に許容される溶媒和物としては、水和物又はエチルアルコールなどの製薬的に許容される溶媒の溶媒和物が例示される。

25 本発明の水性液剤の製造に際しては、ホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から適宜1又はそれ以上を選択して配合することができる。本明細書中では、便宜上、これらの物質を「光-安定化剤」と呼称することもある。本発明

に用いる、上記インドール誘導体 I（例えば、化合物 1～4 又はその塩又は溶媒和物）のための光安定化剤は、眼科領域で製薬上許容されている物質であるが、酢酸緩衝液のような特有の臭いがなく点眼時に不快感を与えないので、高眼圧症及び緑内障の治療を目的とする化合物 I の臨床適用を実現する上で極めて有用である。

本発明の水性液剤が点眼剤である場合、光安定化剤としてはホウ酸、ホウ砂及びリン酸塩が好ましく、ホウ酸及び／又はホウ砂がより好ましい。なお、ホウ酸又はホウ砂には防腐作用があることから、マルチドーズの点眼剤において、長期にわたる使用期間中の汚染の危険性を少なくできる。また、配合する防腐又は保存剤の配合量を少なくすることができるため、製剤の細胞毒性が低下し、長期投与が必要な高眼圧症や緑内障の治療用又は予防用水性液剤に適している。

水性液剤中の光安定化剤の濃度は、使用目的や相互の組合せによって異なり、製薬の分野で許容される濃度範囲から適宜決定することができる。本発明製剤中のホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩等の光安定化剤の配合量は、pHが4～8、好ましくは5～7の範囲にするような濃度（量）を目安として決定することができる。

インドール誘導体 I の光安定性を向上させるためには、ホウ酸の場合 0.01～5.6% (w/v)、好ましくは 0.5～3.0% (w/v) の範囲、ホウ砂の場合、0.01～5% (w/v)、好ましくは 0.01～1% (w/v) の範囲で含有させるとよい。

また、リン酸塩としては、薬理的に許容できるものならいずれでも良く、例えば第一リン酸塩及び第二リン酸塩が挙げられ、より具体的には、リン酸一水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸一水素カリウム、リン酸一水素カ

る本発明の水性液剤は、インドール誘導体 I の光分解を防止してその活性を維持することができる。しかも、局所刺激性がなく、包装容器との相互作用も認められないことから、安全で臨床上有用である。特に眼粘膜への刺激がないことから、点眼剤として優れている。

- 5 なお、点眼剤や注射剤として許容される物性（pH、浸透圧比、粘度）を有することを条件として、2種以上の光安定化剤を適宜組合わせて用いることができる。そのような場合の有効な濃度は、組合わせる成分の種類や配合比により変動しうるが、原則として、上記の各成分の光安定化濃度に基いて決定される。通常、成分の濃度が合計で0.01～10.6% (w/v)、さらに、安定した溶解度を得るため、好ましくは0.01～8.0% (w/v)、より好ましくは0.01～4.0% (w/v) となるようにするとよい。

pHは通常、点眼剤、注射剤等の水性液剤として許容される pH 範囲内で適宜決定されるが、式 I の化合物が酸性でより安定に溶解しうる傾向があるので、pH 4～8 が好ましく、pH 5～7 がより好ましい。

- 15 本発明の水性液剤は、本発明の目的を達成し得る限り、当該技術分野で用いられている等張化剤、pH調節剤、防腐又は保存剤、粘稠化剤、溶解補助剤、通常の安定化剤、キレート剤、溶解剤及び他の有効成分を適宜配合して調製することができる。

- 20 等張化剤としては、例えば塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、アミノエチルスルホン酸、ブドウ糖等があげられる。pH調節剤としては、塩酸、希塩酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム等があげられる。防腐又は保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、アルキル基の炭素数が12の塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、Polyquad (polyquartenium-1)、Dymed (polyaminopropyl biguanide)、塩酸アルキルアミノエチルグリシン、塩化セチルピリジニウム、チメロサル等があげられる。粘稠化剤としては、デキストラン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシセルロース、カルボキシメチルセルロース、カーボ
- 25

ポール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、コンドロイチン硫酸ナトリウム、アガロース、トラガント、キサントガム等があげられる。溶解補助剤としては、尿素、エタノール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレンヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリソルベート80、マクロゴール4000、モノエタノールアミン等がある。通常安定化剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム等があげられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等があげられる。溶解剤としては、滅菌精製水、注射用水及び精製水等があげられる。また、他の有効成分としては、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗菌剤、抗生物質、ビタミン剤、角膜創傷治癒促進剤等が挙げられる。

有効成分であるインドール誘導体 I 又はその塩又は溶媒和物の投与量は、対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の程度などの種々の因子によって変化する。しかし、点眼剤の場合には、インドール誘導体 I を0.0003～1% (w/v)、好ましくは0.001～0.5% (w/v)の範囲で含有する製剤を1日あたり1～2回局所適用することができる。注射剤の場合は、インドール誘導体 I を重量%で0.0003～1% (w/v)、好ましくは0.001～0.5% (w/v)の範囲で含有する製剤を1日あたり1～2回投与することができる。

本発明製剤の製造に際しては、選択したインドール誘導体 I と光安定化剤に、所望により上記の等張化剤、pH調節剤、保存剤、粘稠化剤、溶解補助剤、通常安定化剤、キレート剤、溶解剤及び他の有効成分を適宜配合して常法通り調製し、適当な滅菌容器に充填する。容器は、製剤の種類に応じて当該技術分野で通常用いられているものを使用することができるが、インドール誘導体 I の吸着を防ぐために、例えば、テフロン、シリコン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート製のプラスチック容器が適する。特に操作性及び吸着性の点でポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート製の容器が好ましい。なお、容器は透明、半透明、適宜着色したものであってもよい。

以下の実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を限定するものではない。

実施例 1～15 インドール誘導体含有水性液剤

上記の表 1 に記載の化合物 1 (式 I 中、R=エチル基; Y=ピバロイルオキシ基) 又は化合物 2 (式 I 中、R=2, 2, 2-トリフルオロエチル基; Y=ピバロイルオキシ基) と、表 2 に示す各実施例の成分を滅菌精製水に溶解し、全量を 100 mL にした。必要に応じ、1 N 水酸化ナトリウム及び希塩酸を適量加えて所定の pH に調節した後、得られた水溶液を無菌環境下で無菌ろ過し、洗浄滅菌済み点眼剤容器に充填し、無色澄明な水性液剤を得た。

表 2 (1)

実施例番号	1	2	3	4	5	6	7	8
化合物 1	30	30	30	100	100	100	100	100
化合物 2								
ホウ酸	1500		1000	1500		1000		
ホウ砂	10			10				
リン酸一水素ナトリウム		360			360		2150	1600
リン酸二水素ナトリウム		1400			1400		630	
炭酸水素ナトリウム			10			10		
塩化ナトリウム	130	320	400	130	320	400	250	350
ポリソルベート 80							200	
塩化ベンザルコニウム	3	3	3	10	3	3	5	10
希塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
1N 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	7.0	5.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

表 2 (2)

実施例番号	9	10	11	12	13	14	15
化合物 1	30	1	500		30	30	30
化合物 2				30			
ホウ酸	1500	1500	1500	1500	1470		1000
ホウ砂	10	10	10	10	10		
リン酸一水素ナトリウム						360	
リン酸二水素ナトリウム						1400	
炭酸水素ナトリウム							10

塩化ナトリウム	130	130	130	130	130	320	400
ポリソルベート80							
塩化ベンザルコニウム	1	3	3	3			
希塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
1N水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

注：配合成分の単位はmg/100 mL。

これらの各製剤を試験例に記載の方法で光安定性試験に付した結果、いずれの製剤も光安定性が優れていることが分かった。

5 試験例 1 光安定性試験

1. 方法

被検試料水溶液 5 mL を、無色透明ガラスアンプル（ガラスアンプルを閉塞したもの）、無色プラスチック点眼容器（ポリエチレン製ノズル付ポリエチレン製無色プラスチック点眼容器にポリエチレン製キャップを羅合したもの）、または、
10 石英マイヤー（無色石英マイヤーを石英栓で密閉したもの）に充填する。

各試料に、以下の条件下、総量が白色蛍光灯の400,000 lux・hrに相当する光を照射し、照射前（調製直後）及び照射後の、試料中の化合物 1 の含量を高速液体クロマトグラフ法で測定する。

光照射の条件

15 使用機器：光安定性試験装置（二重反転仕様）（LT-120D3CJ（株）ナガノ科学機械製作所製）。

使用光源：D65蛍光ランプ

試験条件：25℃、5000 lux設定

照射時間：80時間（連続）

20 総照度：40万 lux・hr

上記の照射条件は、4ヶ月間、照度500 luxで1日8時間の照射を1ヶ月あたり25日間行った場合に相当する。通常、病院内の照度は500～1000 luxである。

高速液体クロマトグラフの条件

カラム：Inertsil ODS-3、5 μm、内径4.6 mm×長さ25 cm

カラム温度：25℃

移動相：0.02 M リン酸緩衝液（pH 3.0）／アセトニトリル混液（3：2）

液量：1.0 mL/min

検出波長：UV225 nm

- 5 化合物の残存率を以下の計算式から求めた。

化合物 1 の残存率（％）＝（光照射処理後の試料中の化合物 1 の含量／処理前の試料中の化合物 1 の含量）×100

- 10 光安定性の評価基準は、以下の理由から、化合物 1 の残存率が、85％以上のものを◎、85％未満のものを×で表した。すなわち、医療用薬品のうち、点眼剤のように患者が管理する製剤の場合には、患者の手に渡った後、1ヶ月以上の安定性が確保できるように設計する必要がある。上記の方法で評価した場合、光安定性が85％以上に達していれば、外挿計算で求めた1ヶ月後の有効成分の残存量は95％以上となり、実質的に治療効果を発揮し得る量の有効成分が残存すると判定し得る。

- 15 2. ガラス容器中での安定性

上記 1. に記載した方法に従い、実施例 1～3、実施例 13～15 の水性液剤（防腐剤不含）5 mL、及び下記の表 3 記載の成分から同様にして調製した比較例 1 及び比較例 2 の水性液剤 5 mL を、それぞれ無色透明ガラスアンプル（ガラスアンプルを閉塞したもの）に入れ、光安定性を試験した。結果を表 3 に示す。

表 3

インドール誘導体含有水性液剤の光安定性試験(ガラス)

配合成分 (mg/100 mL)	実施例1	実施例2	実施例3	実施例13	実施例14	実施例15	比較例1	比較例2
容器の材質	ガラス	ガラス	ガラス	ガラス	ガラス	ガラス	ガラス	ガラス
化合物1	30	30	30	30	30	30	30	30
ホウ酸	1500		1000	1470		1000		
ホウ砂	10			10				
リン酸一水素 ナトリウム		360			360			
リン酸二水素 ナトリウム		1400			1400			
炭酸水素 ナトリウム			10			10		
クエン酸							140	140
クエン酸ナトリウム							1260	1260
塩化ナトリウム	130	320	400	130	320	400	500	500
塩化ベンザル コニウム	3	3	3				3	
希塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
1N水酸化 ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
浸透圧比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
光照射後 の外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明
化合物1の 残存率 (%)	90.2	85.9	87.1	96.3	92.6	92.6	80.5	80.1
光安定性	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	×

この試験において、容器外部をアルミにより遮光を行い、光照射した場合には、残存率はほぼ100%であり、保存中の化合物1の容器への吸着は認められなかった。

- 5 表3から、比較例1又は比較例2の水性液剤に比較して、本発明の水性液剤中では化合物1の安定性が向上していることが分かる。

3. プラスチック又は石英容器中での安定性

- 10 上記1. に記載した方法に従い、実施例1～5及び実施例13～15の水性液剤（防腐剤不含）5 mLを無色プラスチック点眼容器（ポリエチレン製ノズル付ポリエチレン製無色プラスチック点眼容器にポリエチレン製キャップを羅合したもの）、または、石英マイヤー（無色石英マイヤーを石英栓で密閉したもの）にそれぞれ充填し、光安定性を試験した。結果を表4に示す。

表 4

インドール誘導体含有水性液剤の光安定性試験(プラスチック又は石英)

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 13	実施例 14	実施例 15
容器の材質	プラスチック	プラスチック	プラスチック	プラスチック	石英	プラスチック	プラスチック	プラスチック
光照射後の 外観	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明
化合物1の残 存率(%)	94.1	91.4	92.8	90.4	87.1	96.5	93.7	94.5
光安定性	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

容器外部をアルミにより遮光を行い、光照射した場合には、残存率はほぼ

5 100%であり、保存中の化合物1の容器への吸着は認められなかった。

表4から、ホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び／又は炭酸塩を含有する本発明の水
性液剤中で化合物1が光に対して安定であることが分かる。また、防腐剤の塩化
ベンザルコニウムを含まない実施例13～15の製剤も安定であり、水溶液中の
化合物1の残存率は85%以上を示した。特に、表3と表4の結果より、ガラス
10 よりもプラスチック容器の場合に光安定性が高いことが示された。

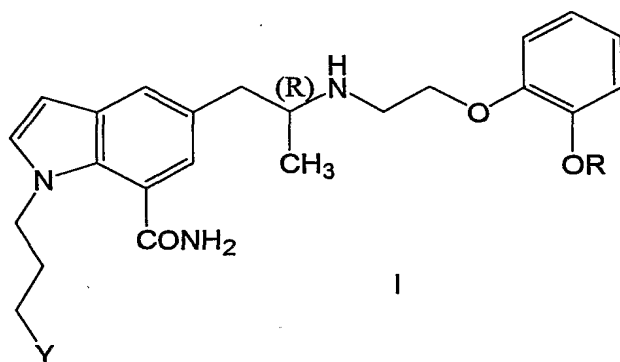
上記の試験は化合物1に関して行ったが、この結果は式Iで示される他のイン
ドール誘導体にも適用することができることは明らかである。

産業上の利用可能性

15 本発明のインドール誘導体Iとホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩から選択
される1又はそれ以上の光安定化剤を含有する水性液剤は、水溶液中で光に暴
露されると分解されやすい化合物の光安定性を顕著に向上させるので、製剤化の
段階から患者による使用が終了するまでの長期間にわたって、有効成分の薬理作
用を十分に発揮せしめることができる。従って、インドール誘導体Iの臨床適用
20 を可能にし、例えば、高眼圧症や緑内障等の疾患の治療促進に貢献することが可
能となる。しかも、最小限度の光安定化剤を用いて眼刺激性の低い点眼剤を得
ることができるので、長期投与しても安全であり、患者のコンプライアンスが得
やすく治療効果の達成が容易である。さらには、着色容器の使用等の遮光処理を
不要にすることができ、製造者のみならず使用者にとって取り扱い易いという利
25 点もある。

請求の範囲

5 1. 式 I :



(式中、Yは水酸基、カルボキシ基、アシルオキシ基又はアルコキシカルボニル基、Rは低級アルキル基又は1以上のハロゲン原子を有する低級アルキル基を表す)

10 で示される化合物又はその製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分とし、ホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から選択される1又はそれ以上の物質を共に含有する水性液剤。

15 2. 式 I においてYが水酸基又はアシルオキシ基、Rがメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、トリフルオロエチル基である化合物又はその製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項1に記載の水性液剤。

3. Yが水酸基又はピバロイルオキシ基、Rがエチル基又はトリフルオロエチル基である化合物又はその製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項1に記載の水性液剤。

20 4. 式 I で示される化合物、その製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分とし、ホウ酸、ホウ砂及びリン酸塩から選択される1又はそれ以上の物質を共に含有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の水性液剤。

5. 式 I で示される化合物、その製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分とし、ホウ酸及び／又はホウ砂を共に含有する請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の水性液剤。

5 6. 式 I で示される化合物、その製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分とし、ホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から選択される 1 又はそれ以上の物質を配合することからなる水性液剤の製造法。

10 7. 式 I で示される化合物、その製薬的に許容される塩又は製薬的に許容されるそれらの溶媒和物を有効成分とする水性液剤に、ホウ酸、ホウ砂、リン酸塩及び炭酸塩からなる群から選択される 1 又はそれ以上の物質を配合することからなる、水性液剤中での有効成分の光安定化法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/404, 9/08, 47/02, 47/04 // C07D209/08, A61P27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/404, 9/08, 47/02, 47/04, C07D209/08, A61P27/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 99/43652, A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 September, 1999 (02.09.99), Full text & AU, 9925478, A & BR, 9908301, A & EP, 1057813, A1 & NO, 2000004277, A	1-7
Y	WO, 91/1718, A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 February, 1991 (21.02.91), Full text & US, 5290774, A & JP, 2-510431, A & EP, 436726, A1	1-7
Y	JP, 10-25254, A (Rhoto Seiyaku K.K.), 27 January, 1998 (27.01.98), Full text (Family: none)	1-7
Y	JP, 10-29937, A (Kobayashi Seiyaku Kogyo K.K.), 03 February, 1998 (03.02.98), Full text (Family: none)	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 June, 2001 (29.06.01)

Date of mailing of the international search report
10 July, 2001 (10.07.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03976

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 97/24129, A1 (Rhoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 July, 1997 (10.07.97), Full text & AU, 9711720, A & JP, 9-235233, A	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/404, 9/08, 47/02, 47/04 //
C07D209/08, A61P27/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/404, 9/08, 47/02, 47/04,
C07D209/08, A61P27/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/43652 A1 (KISSEI PHARM. COL., LTD.) 2. 9 月. 1999 (02. 09. 99) 全文 & AU 9925478 A&BR 9908301 A& EP 1057813 A1&NO 2000004277 A	1-7
Y	WO, 91/1718, A1 (SANTEN PHARM. CO., LTD.), 21. 2月. 1991 (21. 02. 91) 全文 & US 5290774 A&JP 2-510431 A& EP 436726 A1	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 06. 01

国際調査報告の発送日

10.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-25254 A (RHOTO SEIYAKU KK) 27. 1月. 1998 (27. 01. 98) 全文 (ファミリーなし)	1-7
Y	JP 10-29937 A (KOBAYASHI SEIYAKU KOGYO KK) 3. 2月. 1998 (03. 02. 98) 全文 (ファミリーなし)	1-7
Y	WO 97/24129 A1 (RHOTO PHARM. CO., LTD.) 10. 7月. 1997 (10. 07. 97) 全文& AU 9711720 A&JP 9-235233 A	1-7